

# Einblick | Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen

---

Henriette Meyer zu Schwabedissen

Bereits 2010 hält das Bundesministerium für Bildung und Forschung die *Individualisierte Medizin* als eines der Aktionsfelder im Rahmenprogramm der Gesundheitsforschung der Bundesregierung fest und verweist auf die Tatsache, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf Arzneimittel reagieren. Individualisierungskonzepte in der Medizin umfassen stets neben der Stratifizierung der Diagnose auch die Anpassung der therapeutischen Konzepte, basierend auf den zur Verfügung stehenden diagnostischen Mitteln. Die Integration des Geschlechtes als Individualisierungskriterium in diese Konzepte scheint zunächst ein Leichtes; so ist das Erfassen des biologischen Parameters *Geschlecht* im Vergleich zu klinisch-chemischen Parametern, genetischen Varianten oder gar metabolischen *Footprints*<sup>1</sup> scheinbar durch einen kurzen Blick auf die gegenüberstehende Person zu erhaschen. Bisher beruhen die Behandlungsstrategien auf Ergebnissen randomisierter klinischer Studien (RCT). In diesen Studien sind Frauen besonders in der Kardiologie unterrepräsentiert. In einer kürzlich von Chiara Melloni veröffentlichten Analyse des Frauenanteils in RCTs der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen zeigt sich, dass obwohl der Anteil an Frauen in diesen Studien im Vergleich zu 15 % in den 80er Jahren gegenwärtig auf ca. 30 % gestiegen ist, dies jedoch auf keinen Fall den Anteil der erkrankten Frauen in der jeweiligen Patientenpopulation repräsentiert.<sup>2</sup> Daraus folgt je-

---

**1** | Vgl. Greef, J. van der/Hankemeier, T./McBurney, R. N.: »Metabolomics-based systems biology and personalized medicine: Moving towards n=1 clinical trials?«, in: *Pharmacogenomics* 7;7 (2006), S. 1087-1094; Evans, W. E./Relling, M. V.: »Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics«, in: *Nature* 429;6990 (2004), S. 464-468.

**2** | Vgl. Melloni, C./Berger, J. S./Wang, T. Y. et al.: »Representation of women in randomized clinical trials of cardiovascular disease prevention«, in: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 3;2 (2010), S. 135-142.

doch, dass die gegenwärtig etablierten Behandlungsstrategien auf Studien basieren, in denen Frauen signifikant unterrepräsentiert sind und waren. Gründe für die mangelhafte Rekrutierung von Frauen in RCTs sind nur schwer zu definieren.<sup>3</sup> Ein wichtiger Punkt, welcher ebenfalls in der Arbeit von Chiara Melloni dargelegt wird, ist, dass nur ein Drittel der Studien mit der Frage nach geschlechtsspezifischen Unterschieden ausgewertet wird. Ein Beispiel für die retrospektive Betrachtung von RCTs in der Kardiologie ist eine Metaanalyse von Studien zur Therapie mit Clopidogrel, einem Thrombozytenaggregationshemmer. Verglichen wurde bei diesen Studien die Kombinationstherapie mit Aspirin zur Standardtherapie mit lediglich Aspirin bei Hochrisikopatienten für kardiovaskuläre Ereignisse. In der Betrachtung zusammengefasst sind fünf Studien (CURE,<sup>4</sup> CREDO,<sup>5</sup> CLARITY-TIMI-28,<sup>6</sup> COMMIT<sup>7</sup> und CHARISMA<sup>8</sup>) mit insgesamt 79.613 Patienten und einem Frauenanteil von 30 %. Zusammengekommen haben die Patienten in den Studien alle von einer Therapie mit Clopidogrel profitiert. Es scheint jedoch erwähnenswert, dass die Reduktion des kardiovaskulären Risikos bei Frauen hauptsächlich durch eine Reduktion des Risikos für Herzinfarkte getragen wird, während Männer in allen in der Studie betrachteten Endpunkten profitieren. Auch wenn sich bei der Analyse der Endpunkte keine statistisch signifikanten Unterschiede ergaben, so zeigte sich, dass bei einem Betrachtungszeitraum von 8,3 Monaten 101 Männer im Vergleich zu 435 Frauen behandelt werden müssen, um einen klinischen Nettogewinn zu zeigen.<sup>9</sup>

Eine weitere Möglichkeit, um Unterschiede zwischen Männern und Frauen zu identifizieren, ist die Betrachtung der molekularen Mechanismen, die an der Arzneimittelwirkung beteiligt sind. Diese Aspekte der Arzneimitteltherapie sind Inhalt pharmakologischer Forschung und berücksichtigen pharmakokinetische und pharmakodynamische Mechanismen. Die Pharmakokinetik umfasst dabei alle Prozesse im Organismus, die den Weg des Arzneimittels im Körper beeinflussen können. Zusammengefasst werden diese

---

**3** | Vgl. ebd.

**4** | CURE – Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (2001).

**5** | CREDO – Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (2003).

**6** | CLARITY-TIMI-28 – Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy Thrombolysis in myocardial Infarction 28 (2005).

**7** | COMMIT – Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial (2005).

**8** | CHARISMA – Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization (2006).

**9** | Vgl. Berger, J. S./Bhatt, D. L./Cannon, C. P. et al.: »The relative efficacy and safety of clopidogrel in women and men a sex-specific collaborative meta-analysis«, in: J Am Coll Cardiol 54;21 (2009), S. 1935-1945.

Prozesse unter den Begriffen Absorption, Verteilung, Metabolismus und Elimination.<sup>10</sup>

Eine herausragende Bedeutung im Arzneimittelmetabolismus haben Cytochrom-P450-abhängige Monooxygenasen und hier besonders das Isoenzym CYP<sub>3A4</sub>, welches 36 % der metabolisierten Arzneimittel in klinischer Anwendung als Substrate erkennt.<sup>11</sup> Geschlechtsspezifische Unterschiede der Expression und Aktivität dieses Enzyms wurden mehrfach untersucht. Während die Gruppe um Renzo Wobold bei einer vergleichenden Analyse der Proteinmenge von CYP<sub>3A4</sub> eine 2-fach höhere mittlere Expression des metabolisierenden Enzyms in der Leber von Frauen nachweisen konnte, ist es erwähnenswert, dass die in dieser Studie nachgewiesene interindividuelle Variabilität einen Faktor von 50 aufwies.<sup>12</sup> Die erhöhte Expression übersetzte sich in eine erhöhte Aktivität des Enzyms, wie die Bestimmung des Metabolismus des Antiarrhythmikums Verapamil zeigte. Tatsächlich war die N-Dealkylierung des Calciumantagonisten in vitro bei der Verwendung von Mikrosomen aus den weiblichen Lebern um den Faktor 1,5 höher als bei Mikrosomen aus männlichen Lebern. Basierend auf diesen Studienergebnissen würde man nun annehmen, dass die Elimination erhöht und damit die Halbwertszeit eines CYP<sub>3A4</sub>-Substrates in Frauen vermindert sein müsste. Dies zeigt auch die Mehrzahl von Phänotypisierungstudien mit CYP<sub>3A4</sub>-Substraten wie Ciclosporin, Erythromycin, Verapamil und Midazolam. Tatsächlich findet sich häufig eine schnellere Clearance, als Maß der Ausscheidungskapazität, der Substanzen bei den untersuchten Frauen. Die Mittelwerte der beobachteten Clearance (wenn diese für das Gewicht adaptiert sind) sind dabei 15 % bis 35 % höher bei Frauen im Vergleich zu Männern (zusammengefasst in Schwartz<sup>13</sup>). Es finden sich jedoch auch Studien, die über keine geschlechtsspezifischen Unterschiede für CYP<sub>3A4</sub>-Substrate berichten oder gar gegensätzliche Ergebnisse liefern. So zeigte eine Studie, auf die an dieser Stelle gesondert eingegangen werden soll, da sie sowohl den Einfluss des Geschlechtes als auch des Alters betrachtete, eine bei Frauen im Trend verminderte Clearance des Antiarrhythmikums Verapamil bei gleichzeitig erhöhter Halbwertszeit nach oraler Gabe. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu den oben bereits aufgeführten Studienergebnissen, die von einer erhöhten CYP<sub>3A4</sub>-Aktivität berichteten. Darüber hinaus fand sich ein

---

**10** | Vgl. Fricker, G./Langguth, P./Wunderli-Allensprach, H.: Biopharmazie, Weinheim: Wiley-VCH Verlag 2004.

**11** | Vgl. Evans, W. E./Relling, M. V.: »Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics«, in: Science 286;5439 (1999), S. 487-491.

**12** | Vgl. Wolbold, R./Klein, K./Burk, O. et al.: »Sex is a major determinant of cyp3a4 expression in human liver«, in: Hepatology 38;4 (2003), S. 978-988.

**13** | Vgl. Schwartz, J. B.: »The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology«, in: Clin Pharmacol Ther 82;1 (2007), S. 87-96.

verlängerter pharmakodynamischer Effekt des oral verabreichten Verapamils bei den untersuchten Frauen.<sup>14</sup> Es wurde diskutiert, dass die veränderte Pharmakokinetik von Verapamil nach oraler Gabe mit einer geschlechtsspezifischen Expression des Arzneimitteltransporters P-Glykoprotein in Zusammenhang stehen könnte. P-Glykoprotein ist ein Effluxtransporter, welcher seine Substrate aktiv aus der Zelle schleust. Diese Funktion in Zusammenhang mit der nachgewiesenen Expression in den Enterozyten, würde bei einer erhöhten Expression im Intestinum des Mannes zu einer Limitation der oralen Absorption und damit einer Reduktion der Plasmawerte von Substraten führen. Im Gegensatz zu der geschlechtsspezifischen Expression von P-Glykoprotein in der Leber<sup>15</sup> finden sich kaum Hinweise für einen Einfluss des Geschlechtes auf die Expression im Intestinum in der Literatur. Digoxin ist ein Substrat des Arzneimitteltransporters und wird als *Pgp Probe Drug* verwendet.<sup>16</sup> Klinische Daten aus der Digitalis-Intervention-Group-Studie (DIG) zeigten, dass die therapeutische Intervention mit Digoxin keinen Einfluss auf die Mortalität der untersuchten Patienten hatte, aber das Risiko des kombinierten Endpunktes »Tod durch Verschlechterung der Herzinsuffizienz« senkte.<sup>17</sup> In einer nachfolgenden Subgruppenanalyse zeigte sich dann, dass, obwohl die in der Studie untersuchten Frauen signifikant niedrigere Digoxindosen (BMI-adaptiert) einnahmen, diese moderat höhere Serumspiegel aufwiesen.<sup>18</sup> Gleichzeitig fand sich eine deutlich erhöhte kardiovaskulär bedingte Todesrate (4,3 %) und eine um ca. 5 % verminderte Reduktion der Hospitalisierungsrate aufgrund einer

---

**14** | Vgl. Krecic-Shepard, M. E./Barnas, C. R./Slimko, J. et al.: »Gender-specific effects on verapamil pharmacokinetics and pharmacodynamics in humans«, in: *J Clin Pharmacol* 40;3 (2000), S. 219-230; Krecic-Shepard, M. E./Barnas, C. R./Slimko, J./Schwartz, J. B.: »Faster clearance of sustained release verapamil in men versus women: Continuing observations on sex-specific differences after oral administration of verapamil«, in: *Clin Pharmacol Ther* 68;3 (2000), S. 286-292.

**15** | Vgl. Schuetz, E. G./Furuya, K. N./Schuetz, J. D.: »Interindividual variation in expression of p-glycoprotein in normal human liver and secondary hepatic neoplasms«, in: *J Pharmacol Exp Ther* 275;2 (1995), S. 1011-1018.

**16** | Vgl. Oswald, S./Terhaag, B./Siegmund, W.: »In vivo probes of drug transport: Commonly used probe drugs to assess function of intestinal p-glycoprotein (abcb1) in humans«, in: *Handb Exp Pharmacol* 201 (2011), S. 403-447.

**17** | Vgl. Digitalis Investigation Group: »The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The digitalis investigation group«, in: *N Engl J Med* 336;8 (1997), S. 525-533.

**18** | Vgl. Adams, K. F. Jr./Patterson, J. H./Gattis, W. A. et al.: »Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: A retrospective analysis«, in: *J Am Coll Cardiol* 46;3 (2005), S. 497-504.

Verschlechterung der kardialen Symptomatik.<sup>19</sup> Dies steht im Einklang mit Ergebnissen einer Studie zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Intoxikationen bei Frauen, welches mit einem relativen Risiko von 1,4 deutlich höher ist als bei Männern. All diese Studienergebnisse deuten auf eine höhere Aktivität eines Digoxinschutzmechanismus des Mannes hin, trotzdem finden sich für die Beteiligung des Arzneimitteltransporters P-Glykoprotein keine eindeutigen Beweise.

Es ist demnach schwierig, Unterschiede im Arzneimittelmetabolismus und damit im therapeutischen Outcome zwischen Mann und Frau auf molekularer Ebene zu definieren. Bei Betrachtung einzelner Mechanismen, wie dem CYP3A4-abhängigen Metabolismus, ist der beobachtete geschlechtsspezifische Unterschied meist marginal und kann nicht als Basis für die Entwicklung klinischer Algorithmen zur Anpassung der therapeutischen Intervention dienen.<sup>20</sup>

Dass Frauen anders sind, steht fest – aber wie ›anders‹? Dies lässt sich bisher noch nicht abschließend sagen.

Die Pharmakologie kann einen entscheidenden Beitrag zur Etablierung einer geschlechtersensiblen Medizin leisten. Als eine naturwissenschaftliche Disziplin innerhalb der Medizin, in der Hypothesen durch Verwendung sensibler und meist spezifischer biochemischer oder biologischer Messparameter belegt oder verworfen werden, kann die Pharmakologie die oben gestellte Frage mit Sicherheit z.T. beantworten. Die Ergebnisse einiger der hier vorgestellten Studien beweisen es. Zukünftig muss allerdings darauf geachtet werden, dass mögliche Unterschiede zwischen weiblichen und männlichen Probanden bei den verschiedenen präklinischen und klinischen Phasen pharmakologischer Studien erhoben werden. Dies bedeutet, dass die Frage nach den geschlechtlich bedingten Reaktionen auf Substanzen und Medikamente zum Teil des Forschungsdesigns gemacht werden muss, und dafür beide Geschlechter im Tierexperiment, in den Probandenkohorten und bei Patientengruppen repräsentiert werden müssen.

---

**19** | Vgl. Rathore, S.S./Wang, Y./Krumholz, H.M.: »Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure«, in: N Engl J Med 347;18 (2002), S. 1403-1411.

**20** | Vgl. Meibohm, B./Beierle, I./Derendorf, H.: »How important are gender differences in pharmacokinetics?«, in: Clin Pharmacokinet 41;5 (2002), S. 329-342.

